



02-07-08

Attorney Docket No.: OFI001.236584

Customer No.: 054042

1614
JW

THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Felicia Grases Freixedas : Confirmation No.: 5118
Serial No.: 10/595,709 : Art Group: 1614
Filing Date: May 5, 2006 : Examiner: C.E. Rae
For: **Myo-Inositol Hexaphosphate For Topical Use**

February 6, 2008

Commissioner For Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Submission Of Priority Document

SIR:

Applicant submits herewith a certified copy of Spanish priority patent application no. 200302600 filed November 7, 2003, priority of which was previously claimed on May 5, 2006. A verified English translation is also enclosed.

It is believed that no fee is due in this connection. However, the Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required, or credit any overpayment to **Deposit Account 23-2820**.

Respectfully submitted,

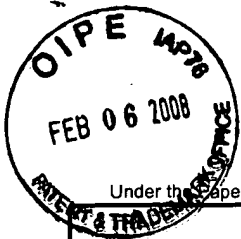
William H. Dippert

February 6, 2008

William H. Dippert
Registration No. 26,723

Wolf, Block, Schorr & Solis-Cohen LLP
9th Floor
250 Park Avenue
New York, New York 10177-0030
Telephone: 212.986.1116
Facsimile: 212.986.0604
e-Mail: wdippert@wolfblock.com

NYC:756844.1/OFI001-236584

**Certificate of Express Mail Under 37 CFR 1.10**

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service Express Mail under 37 CFR 1.10 on the date indicated below and is addressed to:

Mail Stop:
Commissioner For Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

on February 6, 2008
Date

EV793703564US

Express Mail Label

Geraldine Gress

Wolf, Block, Schorr and Solis-Cohen LLP
250 Park Avenue
9th Floor
New York, New York 10177-0030
Telephone: 212.986.1116; Facsimile: 212.986.0604

Note: Each paper must have its own certificate of mailing, or this certificate must identify each submitted paper.

Applicant: Felicia Grases Freixedas
Serial No: 10/595,709
Filing Date: May 5, 2006
For: Myo-Inositol Hexaphosphate For Topical Use
Enclosures: (1) Submission of Priority Document (1 page);
(2) Certified Copy of Spanish Application no. 200302600;
(3) Verification of Translation of Spanish Application no. 200302600;
(4) Acknowledgement Postcard

REC'D 29 NOV 2004

WIPO

PCT



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

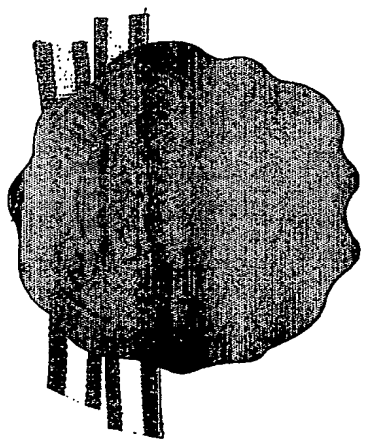
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IB/04/3586

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200302600, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 7 de Noviembre de 2003.

Madrid, 16 de Noviembre de 2004



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

C-6

CARLOS GARCIA NEGRETE



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

2200302600

'03 NOV -7

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN CÓDIGO
MADRID 28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD
FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL
UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

DN/CIF

CNAE PYME

ESPAÑOLA

ES

Q0718001A

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARÍA GENERAL

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Campus Universitario. Cr. Valldemosa, Km.7,5. Edif. Son
LOCALIDAD PALMA DE MALLORCA
PROVINCIA ILLES BALEARS
PAIS RESIDENCIA ESPAÑA
NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 07071

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

| (7) INVENTOR (ES): | APELLIDOS | NOMBRE | NACIONALIDAD | CÓDIGO PAIS |
|--------------------|-----------|---------|--------------|-------------|
| GRASES FREIXEDAS | | FELICIA | ESPAÑOLA | ES |
| PERELLÓ BESTARD | | JOAN | ESPAÑOLA | ES |
| ISERN AMENGUAL | | BERNAT | ESPAÑOLA | ES |

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR
☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:
☒ INVENCIÓN LABORAL ☐ CONTRATO ☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TOPICO.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA: ☐ SI ☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.L. NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 12 | <input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN |
| <input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REVINDICACIONES: 13 | <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD |
| <input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: 2 | <input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA |
| <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: 0 | <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS |
| <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN | <input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN |
| <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD | <input checked="" type="checkbox"/> OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET. |
| <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD | |

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales
Colegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1988

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es
www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 *28071 MADRID

MOD.3101 - 1 - BIEN PLACER PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECTÁNGULOS ENMARCADOS EN ROJO

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NUMERO DE SOLICITUD

7200302600

FECHA DE PRESENTACION

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES:

APELLIDOS O
DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO
PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

PRIETO ALMIRALL
COSTA BAUZÀ

RAFEL
ANTÒNIA

ES

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:

LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO

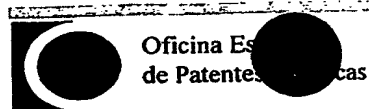
La invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando. Dicha composición se puede utilizar para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

| | |
|------|---|
| (21) | NÚMERO DE SOLICITUD 200302600 |
| (22) | FECHA DE PRESENTACIÓN |
| (62) | PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA |

| | | | | |
|--|---|--|------------|-----------|
| (31) NÚMERO | DATOS DE PRIORIDAD | | (32) FECHA | (33) PAÍS |
| (71) SOLICITANTE(S) UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS | | | | |
| DOMICLIO Campus Universitario.Cr.Valldemosa, Km.7,5. NACIONALIDAD ESPAÑOLA PALMA DE MALLORCA, ILLES BALEARS, 07071, ESPAÑA | | | | |
| (72) INVENTOR (ES) FELICIA GRASES FREIXEDAS, JOAN PERELLÓ BESTARD, BERNAT ISERN AMENGUAL, RAFAEL PRIETO ALMIRALL, ANTÒNIA COSTA BAUZÀ | | | | |
| (51) Int. Cl. | GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN) | | | |
| (54) TÍTULO DE LA INVENCION MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TOPICO. | | | | |
| (57) RESUMEN MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO La invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando. Dicha composición se puede utilizar para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando. | | | | |

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se encuentra dentro del
5 campo de los productos con actividad dermatológica y
sistémica.

En particular, la presente invención se refiere a
una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en
una forma adaptada a la administración tópica para
10 utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con
la formación de nucleantes heterogéneos inductores del
desarrollo de calcificaciones patológicas y a su
utilización para la fabricación de un medicamento
destinado al tratamiento y/o prevención de calcificaciones
15 patológicas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Las calcificaciones ectópicas son alteraciones
comunes asociadas a tejidos blandos, principalmente piel,
20 riñón, tendones y tejidos cardiovasculares.

Todos los fluidos extracelulares de los mamíferos
están sobresaturados respecto al fosfato cálcico
(hidroxiapatita) y en consecuencia son metaestables
respecto a este sólido. Sin embargo, estos cristales no
25 precipitan espontáneamente. Fisiológicamente, la
cristalización solamente tiene lugar en situaciones
controladas como en la formación de los dientes o del
hueso.

No obstante, las cristalizaciones patológicas
30 descontroladas son también frecuentes. De hecho, la
cristalización no tiene lugar de forma indiscriminada en
todos los fluidos biológicos porque no depende solamente
de factores termodinámicos (sobresaturación) sino también
de factores cinéticos. Así, las calcificaciones biológicas

dependen principalmente de tres factores: la sobresaturación (factor termodinámico), la presencia de nucleantes heterogéneos, y/o la presencia de inhibidores de la cristalización (factores cinéticos). Actualmente se
 5 sabe que la presencia de tejido lesionado proporciona nucleantes heterogéneos que sirven como sustratos para la formación inicial de cristales (Valente M, Bortolotti U & Thiene G. (1985) Ultrastructural substrates of dystrophic calcification in porcine bioprosthetic valve failure.
 10 *American Journal of Pathology* 119, 12-21).

Por otra parte, la acción de los denominados inhibidores de la cristalización puede frenar o prevenir
 la formación de cristales, aunque estos procesos todavía
 son bastante desconocidos. Cuando desaparecen los
 15 mecanismos de inhibición, los cristales cálcicos precipitan y proliferan.

Por otro lado, el myo-inositol hexafosfato (InsP_6 , fitato) es un componente importante de las semillas de plantas del que se ha demostrado que presenta una potente
 20 capacidad como inhibidor de la cristalización de sales cálcicas en orina (Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A & March JG (1996) Study of the effects of different substances on the early stages of papillary stone formation. *Nephron* 73, 561-568; Grases F, Garcia-
 25 Ferragut L & Costa-Bauza A (1998a) Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron* 78, 296-301; Grases F, Garcia-Gonzalez R, Torres JJ & Llobera A (1998b) Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scandinavian Journal of Urology*
 30 and *Nephrology* 32, 261-265). Todos los cereales de grano (tales como maíz, trigo y arroz) contienen alrededor de un 1%, mientras que otros alimentos tales como la soja, cacahuetes o sésamo contienen un 1,5% o más. En la mayoría de semillas el fitato está asociado a iones calcio y
 35 magnesio (formando la sal que se conoce como fitina) y no

está distribuido homogéneamente en la semilla. Por ejemplo, el endosperma de los granos de trigo y arroz prácticamente carece de fitato ya que éste está concentrado en el germen y capas aleurónicas de las 5 células del grano y en la corteza. El maíz difiere de la mayoría de cereales ya que casi el 90% del fitato se concentra en el germen del grano como ocurre en el germen de garrofín.

Se ha demostrado, también, que los niveles de
 10 fitato en sangre y tejidos de los mamíferos dependen claramente de su ingesta a través de la dieta (Grases F, Simonet BM, Prieto RM & March JG (2001a) Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *British Journal of Nutrition* 86, 225-231; Grases F, Simonet BM,
 15 Prieto RM & March JG (2001b) Variation of $InsP_4$, $InsP_5$ and $InsP_6$ levels in tissues and biological fluids depending on dietary phytate. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 12, 595-601).

OBJETO DE LA INVENCION

20

La presente invención tiene por objeto encontrar nuevas aplicaciones del myo-inositol hexafosfato (de aquí en adelante referido como fitato) relacionadas con las propiedades descritas en el estado de la técnica.

25

El objetivo de la presente invención es una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos inductores del desarrollo de calcificaciones
 30 patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

Las aplicaciones que se describen, a continuación, para el fitato no han sido descritas anteriormente y su uso puede resultar beneficioso para el tratamiento de

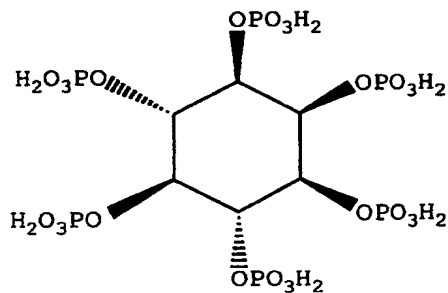
ciertas patologías. En particular, se ha encontrado que la composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica presenta una actividad inhibidora del crecimiento de nucleantes heterogéneos y de la formación de cristales de sales cálcicas.

En la presente invención, se justifican las nuevas aplicaciones del fitato utilizando modelos experimentales. Estos modelos de análisis indican que una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en tejidos blandos debido a su efecto como agente inhibidor del desarrollo de nucleantes heterogéneos de cristalización de sales cálcicas.

15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente invención, por "fitato" o "myo-inositol hexafosfato" se entiende la molécula que corresponde a la fórmula:



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, de calcio, de magnesio o cálcico-magnésica.

En la presente invención por "nucleante de cristalización" se entiende una sustancia que sirve como sustrato para la formación inicial de cristales, actuando como un inductor del desarrollo de calcificaciones

patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

El objetivo de la presente invención es una composición que comprende myo-inositol fosfato (de aquí en adelante referido como fitato) en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la formación de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

Es bien conocido por expertos en la materia, que la piel constituye una de las principales barreras de protección del ser humano, actuando, entre otros, como barrera frente a microorganismos y sustancias químicas; como barrera para determinadas formas de energía - calorífica, luminosa, etc. El estrato córneo constituye la verdadera barrera que se opone al paso a través de la piel de xenobióticos, en general, y de los fármacos, en particular. La acción protectora del estrato córneo es consecuencia de su propia estructura, en la que el componente mayoritario (en peso) es la queratina junto con proporciones variables de lípidos intrínsecos procedentes de la secreción cutánea superficial.

Además, es conocido el hecho de que para que un fármaco dé lugar a un efecto farmacológico éste tiene que llegar al lugar de acción. Cuando un fármaco es administrado por vía oral (como es el caso del fitato), gran parte del principio activo es metabolizado en el estómago y/o hígado, dejando de ser activo; en otras palabras, es un fármaco con una baja biodisponibilidad.

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que el fitato, con una elevada carga negativa, puede ser absorbido por la piel, cuando es administrado de manera tópica, pasando al torrente sanguíneo y actuando sobre la zona dañada (donde se habría generado un nucleante heterogéneo).

Por lo tanto, con una composición de acuerdo con el objetivo de la presente invención se mejora la biodisponibilidad del fitato puesto que al aplicarla en la piel, este es absorbido y ejerce un efecto local y 5 sistémico, evitando, de esta manera la metabolización que puede sufrir con una administración por vía oral.

En una realización de la presente invención, dicha composición, que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica, se puede utilizar para el 10 tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de calcificaciones en un tejido blando.

En aún otra realización, dicho tejido blando es un tejido subepitelial, una pared de un vaso sanguíneo, un 15 tejido renal, pulmonar o cerebral.

En modelos *in vivo* se ha podido comprobar que, por ejemplo, con una composición que comprenda un 2% de fitato (p/p) junto con excipientes tales como los descritos en el Ejemplo 2, disminuye el tamaño de las placas de calcificación, lo cual va acompañado de un aumento 20 significativo de las concentraciones de fitato plasmático y urinario (hecho demostrativo de que el fitato es absorbido por la piel), tal y como se muestra en la Figura 1.

Estos modelos de análisis indican, por tanto, que 25 una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos, preferiblemente de una enfermedad asociada 30 con la formación de calcificaciones, en un tejido blando.

Las composiciones adaptadas a la administración tópica según el objetivo de la presente invención comprenderán un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable que no disminuya el efecto terapéutico del 35 fitato y que no interfiera en su absorción a través de la

piel. Ejemplos de vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, geles, cremas, lociones, soluciones, suspensiones.

Preferiblemente, dicha enfermedad consiste en una 5 calcificación distrófica subepitelial, una calcificación arterial, tendinosa o renal.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra el efecto del fitato 10 administrado de manera tópica en el tratamiento y/o prevención de placas de hidroxapatita generadas en ratas Wistar por inyección de 200 µl de permanganato potásico al 0,1% vía subcutánea en cada uno de los lados de la región interescapular. Condiciones experimentales. Grupo A: dieta 15 4068.02 (carente en fitato) y aplicación de 1 g de crema hidratante sin fitato dos veces al día. Grupo B: dieta 4068.02 y aplicación de 1 g de crema hidratante con un 2% de fitato dos veces al día (duración del experimento: 30 días). La imagen de la figura 1a corresponde a las placas 20 de hidroxapatita extraídas de ratas del grupo A y B. Como se aprecia, el tamaño de las placas de hidroxapatita de las ratas del grupo B (tratadas con una composición según la presente invención) es significativamente inferior al de las placas extraídas de ratas del grupo A (Control).

25

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos del alcance de la misma.

30

Ejemplo 1**Formulación 1**

| | | | |
|----|--|--------------------|--|
| 5 | pH | 4,5 | |
| | Fitato sódico | 2,9 % (2 % fitato) | |
| | Aceite de almendras | 4 % | |
| | Miristato de isopropilo | 3,8 % | |
| | Ácido Esteárico | 1 % | |
| 10 | Ácido Láctico | 1,6 % | |
| | Linoleato de Etilo | 2,5 % | |
| | Gliceril Estearato | 4 % | |
| | Propil Paraben | 0,1 % | |
| | Cetearil Alcohol | 4 % | |
| 15 | Controx VP (lecitina, tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidrogenado citrato de glicéridos de palmera) | 0,025 % | |
| | Agua | 70,2 % | |
| | T.E.A. | 0,1 % | |
| 20 | Alantoína | 0,1 % | |
| | Glicerina | 4,875 % | |
| | Metil Paraben | 0,2 % | |
| | Imidazolidinil Urea | 0,3 % | |
| | Esencia | 0,3 % | |

Formulación 2

| | | | |
|----|-------------------------|----------------------|--|
| 25 | pH | 4,8 | |
| | Fitato sódico | 0,7 % (0,5 % fitato) | |
| | Aceite de almendras | 4 % | |
| 30 | Miristato de isopropilo | 3,8 % | |
| | Ácido Esteárico | 1 % | |
| | Ácido Láctico | 1,2 % | |
| | Linoleato de Etilo | 3,5 % | |
| | Gliceril Estearato | 3 % | |
| 35 | Propil Paraben | 0,1 % | |

| | | |
|----|--|---------|
| | Cetearil alcohol | 3 % |
| | Controx VP (lecitina, tocoferol, Palmitato de ascorbilo, hidrogenado Citrato de glicéridos de palmera) | 0,025 % |
| 5 | Agua | 73,8 % |
| | T.E.A. | 0,1 % |
| | Alantoína | 0,1 % |
| | Glicerina | 4,875 % |
| | Metil Paraben | 0,2 % |
| 10 | Imidazolidinil Urea | 0,3 % |
| | Aloe Barbadensis | 0,3 % |

Formulación 3

| | | |
|----|--|----------------------|
| | pH | 4 |
| 15 | Fitato Sódico | 2,5 % (1,7 % fitato) |
| | Aceite de almendras | 4,5 % |
| | Miristato de isopropilo | 3,3 % |
| | Ácido esteárico | 1,5 % |
| | Ácido Láctico | 2 % |
| 20 | Linoleato de Etilo | 2 % |
| | Gliceril Estearato | 4,5 % |
| | Propil Paraben | 0,1 % |
| | Cetearil alcohol | 3 % |
| 25 | Controx VP (lecitina, tocoferol, Palmitato de ascorbilo, hidrogenado Citrato de glicéridos de palmera) | 0,025 % |
| | Agua | 70,72 % |
| | T.E.A. | 0,1 % |
| | Alantoína | 0,1 % |
| 30 | Glicerina | 4,875 % |
| | Metil Paraben | 0,2 % |
| | Imidazolidinil Urea | 0,3 % |
| | Esencia | 0,3 % |

Ejemplo 2:

Se aclimataron 14 ratas Wistar macho de 275-300 g (procedentes de Harlan Iberica s.l., Barcelona, España) durante 7 días en nuestro estabulario, cuyas condiciones de temperatura y humedad eran 21 ± 1 °C y 60 ± 5 % respectivamente y ciclos de luz-oscuridad de 12:12 horas. Las ratas se estabularon en jaulas de Plexiglas, con dos animales por jaula, y se alimentaron con comida y bebida 10 *ad libitum*.

Después del período de aclimatación, los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 8 (grupo control) y 6 (grupo tratado) ratas respectivamente, y se suministró a ambos grupos la dieta 4068.02 (HopeFarms BV, 15 Woerden, The Netherlands), una dieta sintética purificada carente en fitato. Además, a cada rata del grupo control se le aplicó dos veces al día 1 g de una crema base estándar (la cual no comprendía fitato), mientras que al grupo tratado se le aplicó con la misma frecuencia la 20 misma cantidad de crema con un suplemento de fitato, en forma de sal sódica, al 2 % (que se corresponde con la formulación nº 1). El pH de ambas cremas era de 4-4,5. Este tratamiento se prolongó durante 21 días.

Al finalizar este período, se indujo la formación 25 de las placas de hidroxiapatita (fosfato cálcico) por inyección subcutánea de 200 µl de KMnO_4 (permanganato potásico) al 0,1 % en cada uno de los lados de la región interescapular.

El KMnO_4 es un poderoso oxidante y provoca 30 necrosis celular local allí donde es inyectado, quedando así materia orgánica que puede actuar como nucleante heterogéneo del desarrollo de placas de hidroxiapatita. Dichas placas se dejan crecer por un período de 10 días y quedan insertadas dentro de la capa de tejido subcutáneo, 35 invadiendo posiblemente parte de la dermis, y son

fácilmente visibles para su escisión una vez finalizado el estudio.

Finalmente, los animales se anestesian con pentobarbital (50 mg kg^{-1} , i.p.) y las placas son 5 extraídas, secadas y pesadas.

Los resultados obtenidos, mostrados en las Figuras 1 y 1a, demuestran que las ratas sometidas a una dieta pobre en fitato generan importantes placas subepiteliales de hidroxiapatita, mientras que si las ratas se someten a 10 la aplicación diaria de una crema hidratante con fitato (2%), el desarrollo de las correspondientes placas calcificadas se ve significativamente muy reducido.

Los procedimientos usados en este experimento se han realizado de acuerdo con la Directiva 86/609/EEC 15 referente a la protección de animales usados con fines experimentales y científicos y se pidió permiso oficial para llevar a cabo el experimento al comité ético de la Universitat de les Illes Balears.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración
5 tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

2. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 para utilizar en el
10 tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de calcificaciones en un tejido blando.

3. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, en donde dicho tejido blando es un tejido
15 subepitelial.

4. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es un tejido renal.

5. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde
20 dicho tejido blando es un tejido pulmonar.

6. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es un tejido cerebral.

25 7. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es la pared de un vaso sanguíneo.

8. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un
30 medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

9. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación distrófica
35 subepitelial.

10. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación arterial.

11. Utilización según la reivindicación 8, en 5 donde dicha enfermedad consiste en una calcificación renal.

12. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación cerebral.

10 13. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación pulmonar.

FIGURA 1

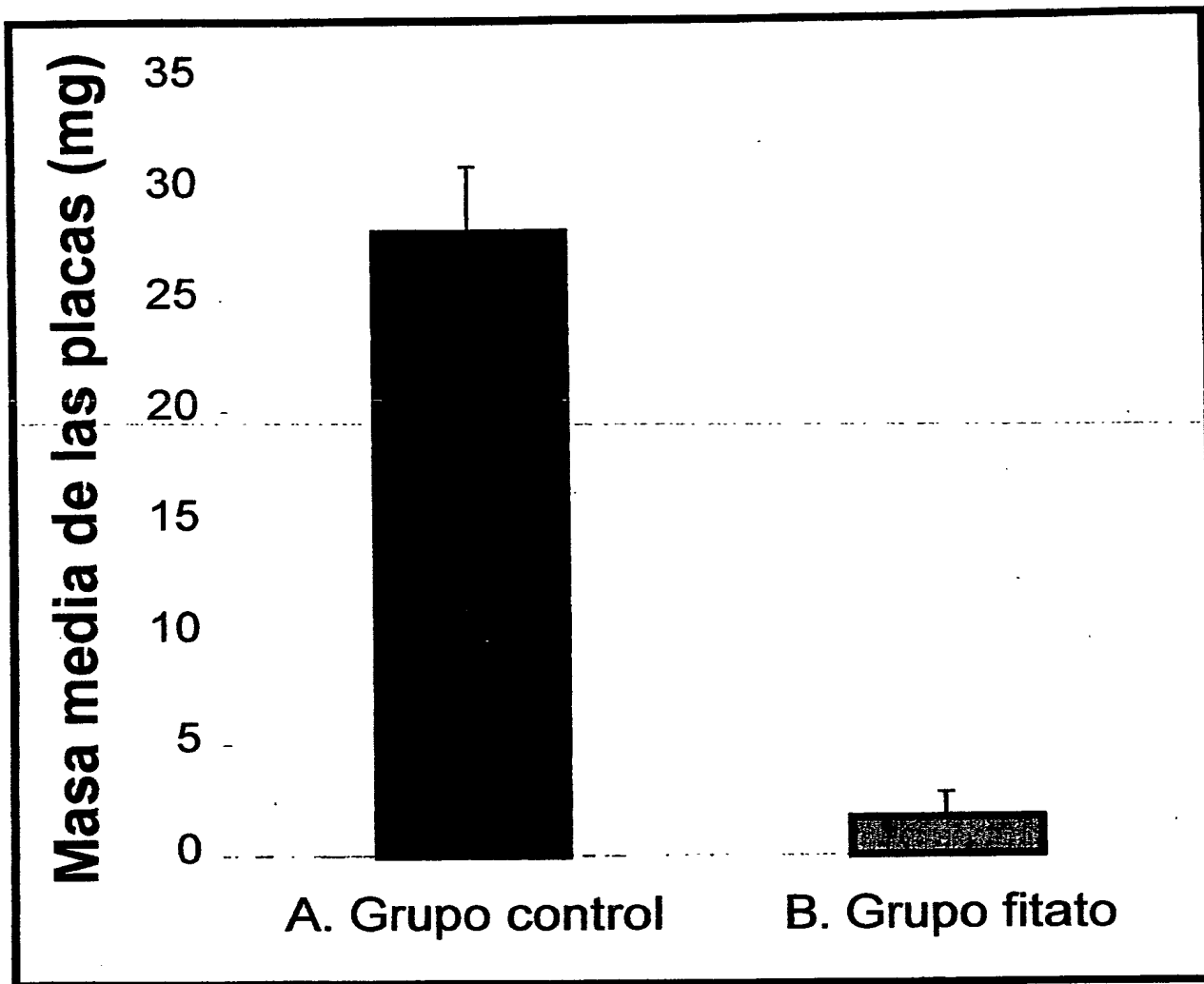
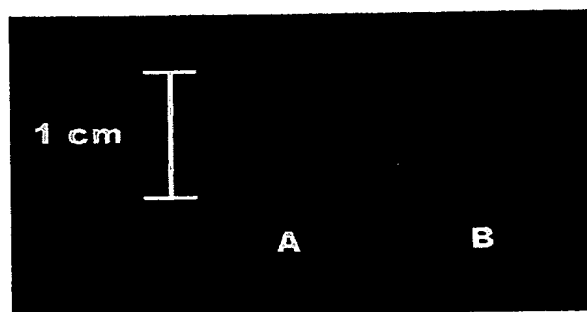


FIGURA 1a

5



VERIFICATION OF TRANSLATION

I undersigned, Mr. Norberto VESGA

Of C. Consell de Cent, 322; 08007 Barcelona; Spain

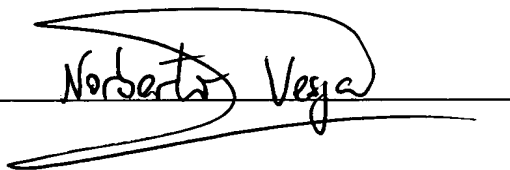
declare as follows:

1. That I am well acquainted with both the English and Spanish languages, and
2. That the attached document is a true and correct translation into English made by me to the best of my knowledge and belief of:

The Spanish Patent n° 200302600 filed on November 07, 2003

Barcelona, April 28, 2006

Signature of Translator:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Norberto Vega', is written over a horizontal line. The signature is stylized with a large, sweeping loop at the end.

SPANISH PATENT AND TRADEMARK OFFICE

OFFICIAL CERTIFICATE

I hereby certify that the annexed documents are an exact copy of the PATENT OF INVENTION application number 200302600, that was filed before this Office on November 7, 2003.

Madrid, November 16, 2004

The Director of the Patents Department
and Technological Information

(signature)
CARLOS GARCIA NEGRETE

[Seal of the
Spanish Patents and
Trademarks Office]

SPANISH PATENTS AND TRADEMARKS OFFICE

[Stamp bearing: Files-Association of Industrial Property Agents]

APPLICATION NUMBER
P200302600

INSTANCE OF APPLICATION FOR:

☒ PATENT OF INVENTION

☐ UTILITY MODEL

DATE AND HOUR OF FILING AT THE O.E.P.M.
07 November 2003

| | | |
|--|--|---|
| (2) <input type="checkbox"/> ADDITIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> DIVISIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> CHANGE OF MODALITY <input type="checkbox"/> TRANSFORMATION <input type="checkbox"/> EUROPEAN APPLICATION | (3) PRINCIPAL OR ORIGINAL FILE MODALITY APPLICATION NUMBER FILING DATE / / | DATE AND HOUR OF FILING IN A PLACE OTHER THAN THE O.E.P.M. |
| | MODALITY APPLICATION NUMBER FILING DATE / / | (4) PLACE OF FILING CODE MADRID 28 |

| | | | | |
|---|------|-------------|--------------|-----------|
| (5) APPLICANT (S) SURNAME OR JURIDICAL DENOMINATION | NAME | NATIONALITY | COUNTRY CODE | D.N.I. |
| UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS | | SPANISH | ES | Q0718001A |

(5) PARTICULARS OF THE FIRST APPLICANT

ADDRESS: Campus Universitario. Cr. Valldemosa, Km.7,5. Edif. Son

TOWN: PALMA DE MALLORCA

PROVINCE: ILLES BALEARS

COUNTRY OF RESIDENCE: SPAIN

NATIONALITY: Spanish

PHONE []

POST CODE 07071

COUNTRY CODE [ES]

NATION CODE [ES]

| | | |
|------------------|--|--|
| (7) INVENTOR (S) | (8) <input type="checkbox"/> THE APPLICANT IS THE INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> THE APPLICANT IS NOT THE INVENTOR OR SOLE INVENTOR | (9) WAY OF OBTENTION OF RIGHTS <input checked="" type="checkbox"/> EMPLOYER (S) <input type="checkbox"/> CONTRACT <input type="checkbox"/> SUCCESSION |
|------------------|--|--|

| | | | |
|------------------|---------|-------------|------|
| SURNAMES | NAME | NATIONALITY | CODE |
| GRASES FREIXEDAS | FELICIA | SPANISH | ES |
| PERELLÓ BESTARD | JOAN | SPANISH | ES |
| ISERN AMENGUAL | BERNAT | SPANISH | ES |

(9) TITLE OF THE INVENTION

MYO-INOSITOL HEXAPHOSPHATE FOR TOPICAL USE.

(11) MICROBIOLOGICAL DIPOSIT ☐ YES ☐ NO

(12) OFFICIAL EXHIBITIONS: PLACE PLACE DATE

(13) PRIORITY DECLARATIONS

| COUNTRY OF ORIGIN | CODE | NUMBER | DATE |
|-------------------|------|--------|------|
| | | | |

(14) THE APPLICANTS REQUEST THE EXEMPTION OF THE PAYMENT OF TAXES PROVIDED IN ART. 162 L.P. ☐ YES ☐ NO

| | | |
|---------------------|-----------------------|-------------------------------|
| (15) REPRESENTATIVE | SURNAMES: PONTI SALES | NAME CODE Adelaida [388/3] |
|---------------------|-----------------------|-------------------------------|

| | | |
|------------------------------------|-------------------|--|
| ADDRESS C. Consell de Cent, 322 | TOWN Barcelona | PROVINCE POSTAL CODE Barcelona [08007] |
|------------------------------------|-------------------|--|

| | | |
|--|--|---|
| (16) LIST OF ANNEXED DOCUMENTS <input checked="" type="checkbox"/> SPECIFICATION N° OF PAGES 12 <input checked="" type="checkbox"/> CLAIMS N° OF PAGES 13 <input checked="" type="checkbox"/> DRAWINGS N° OF PAGES 2 <input type="checkbox"/> SEQUENCE LISTING 0 <input checked="" type="checkbox"/> ABSTRACT <input type="checkbox"/> PRIORITY DOCUMENT <input type="checkbox"/> TRANSLATION OF PRIORITY OCUMENT | <input checked="" type="checkbox"/> REPRESENTATION FORM <input type="checkbox"/> PROOFS <input checked="" type="checkbox"/> RECEIPT OF PAYMENT OF TAXES <input checked="" type="checkbox"/> SHEET OF COMPLEMENTARY. INFORMATION <input checked="" type="checkbox"/> OTHER Magnetic Support and Inventor's declaration. | SIGNATURE OF THE APPLICANT OR REPRESENTATIVE Adelaida Ponti Sales Associate no. 320 SIGNATURE OF THE OFFICIAL |
|--|--|---|

NOTIFICATION OF PAYMENT OF THE GRANT FEES

To the Director of the Spanish Patents and Trademarks Office
informacion@oeppm.es www.oeppm.es

C/Panamá 1, 28071 MADRID

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

APPLICATION NUMBER

200302600

APPLICATION DATE

COMPLEMENTARY INFORMATION SHEET

☒ PATENT OF INVENTION
☐ UTILITY MODEL

| | | | |
|--------------------------------|--------------------------|------------------|---------------------|
| (4) APPLICANTS | SURNAMES OR COMPANY NAME | NAME | DNI (Identity Card) |
| | | | |
| (6) INVENTORS | SURNAMES | NAME | NATIONALITY |
| PRIETO ALMIRALL COSTA BAUZÀ | | RAFEL ANTÒNIA | ES |
| (11) OFICIAL EXPOSITIONS | | | |
| PLACE: | | DATE: | |
| | | | |
| (12) PRIORITY DECLARATIONS | | | |
| COUNTRY OF ORIGIN | CODE | NUMBER | DATE |
| | | | |

MINISTRY OF
SCIENCE AND
TECNOLOGY

Spanish patents and trademarks Office

APPLICATION NUMBER

200302600

FILING DATE :

ABSTRACT AND GRAPHIC

ABSTRACT

MYO-INOSITOL HEXAPHOSPHATE FOR TOPICAL USE

The invention relates to a composition that includes myo-inositol hexaphosphate in a form adapted to topical administration for utilisation in the treatment or prevention of a disease associated with the development of heterogeneous nucleants in a soft tissue.

Said composition can be used for manufacturing a drug for the treatment of a disease associated with the development of heterogeneous nucleants in a soft tissue.

Graphic

MINISTRY OF
SCIENCE AND
TECNOLOGY

Spanish patents and trademarks Office

APPLICATION NUMBER

200302600

FILING DATE :

APPLICATION OF PATENT OF INVENTION

| NUMBER | PRIORITY PARTICULARS DATE | COUNTRY |
|--|------------------------------|---------|
| APPLICANT(S) UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS | | |
| ADDRESS: Campus Universitario. Cr. Valldemosa, Km.7,5 NATIONALITY: SPANISH 07071 PALMA DE MALLORCA, ILLES BALEARS, SPAIN | | |
| INVENTOR(S) FELICIÀ GRASES FREIXEDAS, JOAN PERELLÓ BESTARD, BERNAT ISERN AMENGUAL, RAFEL PRIETO ALMIRALL, ANTONIA COSTA BAUZÀ. | | |
| INT. CL | GRAPHIC | |
| TITLE OF THE INVENTION MYO-INOSITOL HEXAPHOSPHATE FOR TOPICAL USE. | | |
| ABSTRACT MYO-INOSITOL HEXAPHOSPHATE FOR TOPICAL USE. The invention relates to a composition that includes myo-inositol hexaphosphate in a form adapted to topical administration for utilisation in the treatment or prevention of a disease associated with the development of heterogeneous nucleants in a soft tissue. Said composition can be used for manufacturing a drug for the treatment of a disease associated with the development of heterogeneous nucleants in a soft tissue. | | |

MYO-INOSITOL HEXAPHOSPHATE FOR TOPICAL USE

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to the field of products with dermatological and systemic activity.

In particular, the present invention relates to a composition which includes myo-inositol hexaphosphate in a form adapted to topical administration for use in the treatment of a disease associated with the formation of heterogeneous nucleants inducing the development of pathological calcifications and its use for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of pathological calcifications.

15 STATE OF THE ART

Ectopic calcifications are common alterations associated with soft tissues, mainly skin, kidney, tendons and cardiovascular tissues.

All the extracellular fluids in mammals are supersaturated in relation to calcium phosphate (hydroxiapatite) and are therefore metastable in respect of this solid. However, these crystals do not precipitate spontaneously. Physiologically, crystallisations only take place in controlled situations such as in the formation of teeth or bone.

Uncontrolled pathological crystallisations are nevertheless also frequent. Indeed, crystallisation does not take place indiscriminately in all biological fluids, since it depends not only on thermodynamic factors (supersaturation) but also on kinetic factors. Thus, biological calcifications dependents mainly on three factors: supersaturation (thermodynamic factor), the presence of heterogeneous nucleants, and/or the presence of crystallisation inhibitors (kinetic factors). It is now

known that the presence of damaged tissue provides heterogeneous nucleants that serve as substrates for the initial formation of crystals (Valente M, Bortolotti U & Thiene G. (1985) Ultrastructural substrates of dystrophic
5 calcification in porcine bioprosthetic valve failure. *American Journal of Pathology* 119, 12-21).

On the other hand, the action of the so-called crystallisation inhibitors can slow down or prevent the formation of crystals, although these processes are rather
10 little known. When the inhibition mechanisms disappear the calcium crystals precipitate and proliferate.

Myo-inositol hexaphosphate (InsP_6 , phytate) is an important component of plant seeds which has been shown to have potent capacity as an inhibitor of the
15 crystallisation of calcium salts in urine (Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A & March JG (1996) Study of the effects of different substances on the early stages of papillary stone formation. *Nephron* **73**, 561-568; Grases F, Garcia-Ferragut L & Costa-Bauza A (1998a) Development
20 of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron* **78**, 296-301; Grases F, Garcia-Gonzalez R, Torres JJ & Llobera A (1998b) Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* **32**, 261-265). All grain cereals
25 (such as maize, wheat and rice) contain around 1%, while other foods such as soya, peanuts or sesame contain 1.5% or more. In most seeds the phytate is associated with calcium and magnesium ions (forming the salt known as phytine) and is not distributed homogeneously in the seed.
30 For example, the endosperm of wheat and rice grains contains practically no phytate, since it is concentrated in the germ and in the aleuronic layers of the grain cells and in the bark. Maize differs from most cereals in that nearly 90% of the phytate is concentrated in the germ of
35 the grain, as occurs with carob germ.

It has also been shown that the levels of phytate in the blood and tissues of mammals clearly depends on its ingestion through the diet (Grases F, Simonet BM, Prieto RM & March JG (2001a) Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *British Journal of Nutrition* **86**, 225-231; Grases F, Simonet BM, Prieto RM & March JG (2001b) Variation of $InsP_4$, $InsP_5$ and $InsP_6$ levels in tissues and biological fluids depending on dietary phytate. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **12**, 595-601).

OBJECT OF THE INVENTION

The object of this invention is to find new applications of myo-inositol hexaphosphate (hereinafter referred to as "phytate") related with the properties described in the state of the art.

The object of this invention is a composition including phytate in a form adapted for topical administration for use in the treatment of diseases associated with the formation of heterogeneous nucleants that induce the development of pathological calcifications, both subepithelial and in other soft tissues of the organism.

The applications for phytate disclosed below have not been described before and their use can be beneficial in the treatment of certain diseases. In particular, it has been found that the composition including phytate in a form adapted to topical administration has an activity that inhibits the growth of heterogeneous nucleants and the formation of crystals of calcium salts.

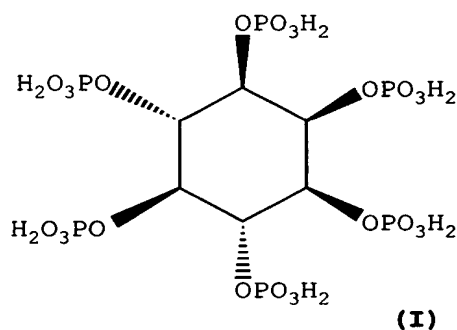
In this invention, the new applications of phytate are explained using experimental models. These analysis models indicate that a composition including phytate in a form adapted to topical administration can be used for the

manufacture of a medicament for the treatment of diseases in soft tissues due to its effect as an inhibiting agent against the development of heterogeneous nucleants of crystallisation of calcium salts.

5

DESCRIPTION OF THE INVENTION

In the present invention, "phytate" or "myo-inositol hexaphosphate" are taken to mean the molecule
10 corresponding to the formula:



and pharmaceutically acceptable salts thereof, which include but are not restricted to sodium, potassium, calcium, magnesium or calcium-magnesium salts.

In the present invention, "crystallisation
15 nucleant" is taken to mean a substance that serves as a substrate for the initial formation of crystals, acting as an inducer of the development of pathological calcifications, both subepithelial and in other soft tissues of the organism.

20 The object of this invention is a composition including myo-inositol phosphate (hereinafter referred to as "phytate") in a form adapted to topical administration for use in the treatment of diseases associated with the formation of heterogeneous nucleants in a soft tissue.

25 It is well-known by those skilled in the art that the skin constitutes one of human beings' main protective barriers, acting, among others, as a barrier against microorganisms and chemical substances; as a barrier to

certain forms of energy (heat, light, etc). The stratum corneum constitutes the real barrier against xenobiotics in general, and drugs in particular, passing through the skin. The protective action of the stratum corneum is due 5 to its inherent structure, in which the main component (by weight) is keratin, together with variable proportions of intrinsic lipids coming from cutaneous surface secretion.

Also known is the fact that a drug has to reach the site of action in order to give rise to a 10 pharmacological effect it. When a drug is administered orally (as in the case of phytate), a great part of the active substance is metabolised in the stomach and/or liver and ceases to be active; in other words, it is a drug with low bioavailability.

15 Surprisingly, the inventors of this invention have found that phytate, with a high negative charge, can be absorbed by the skin when it is administered topically, passing into the bloodstream and acting on the damaged zone (in which a heterogeneous nucleant would have been 20 generated).

Therefore, with a composition in accordance with the object of the present invention the bioavailability of the phytate is improved, because when it is applied onto the skin, it is absorbed and exercises a local and 25 systemic effect, thereby avoiding the metabolisation that it can undergo in oral administration.

In one embodiment of this invention, said composition, including phytate in a form adapted to topical administration, can be used for the treatment of a 30 disease associated with the formation of calcifications in a soft tissue.

In another embodiment, said soft tissue is a subepithelial tissue, a blood vessel wall, or a renal, pulmonary or cerebral tissue.

In *in vivo* models it has been found, for example, that with a composition which includes 2% of phytate (w/w) together with excipients such as those described in Example 2, the size of the calcification plates diminishes, and this is accompanied by a significant increase in the concentrations of plasmatic and urinary phytate (showing that the phytate is absorbed by the skin), as shown in Figure 1.

These analysis models therefore indicate that a composition including phytate in a form adapted to topical administration can be used for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease associated with the formation of heterogeneous nucleants, preferably of a disease associated with the formation of calcifications, in a soft tissue.

The compositions adapted to topical administration according to the object of the present invention will include a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent that does not reduce the therapeutic effect of the phytate and does not interfere with its absorption through the skin. Examples of pharmaceutically acceptable vehicles or diluents include, but are not limited to, gels, creams, lotions, solutions and suspensions.

Preferably, said disease consists on a subepithelial dystrophic calcification, or an arterial, tendon or renal calcification.

DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows the effect of the phytate administered topically in the treatment and/or prevention of hydroxiapatite plates generated in Wistar rats by injection of 200 μ l of 0.1% potassium permanganate subcutaneously on each of the sides of the interscapular region. Experimental conditions. Group A: diet 4068.02 (lacking in phytate) and application of 1 g of

moisturising cream without phytate twice a day. Group B: diet 4068.02 and application of 1 g of moisturising cream with 2% phytate twice a day (duration of the experiment: 30 days). The image in the figure pertains to the 5 hydroxiapatite plates extracted from group A and B rats. As can be observed, the size of the hydroxiapatite plates of the group B rats (treated with a composition according to the present invention) is significantly smaller than that of the plates extracted from group A rats (Control).

10 EXAMPLES OF EMBODIMENT OF THE INVENTION

This invention is additionally illustrated by means of the following non-restrictive examples of the scope thereof.

15 Example 1

Formulation 1

| | | |
|----|--|-------------------|
| | pH | 4.5 |
| | Sodium phytate | 2.9% (2% phytate) |
| 20 | Almond oil | 4% |
| | Isopropyl myristate | 3.8% |
| | Stearic acid | 1% |
| | Lactic acid | 1.6% |
| | Ethyl linoleate | 2.5% |
| 25 | Glyceril stearate | 4% |
| | Propyl paraben | 0.1% |
| | Cetearil alcohol | 4% |
| | Controx VP (lecithin, tocopherol, ascorbitol palmitate, hydrogenated | |
| 30 | citrate of palm glycerides) | 0.025% |
| | Water | 70.2% |
| | T.E.A. | 0.1% |
| | Allantoin | 0.1% |

| | |
|---------------------|--------|
| Glycerine | 4.875% |
| Methyl paraben | 0.2% |
| Imidazolidinyl urea | 0.3% |
| Essence | 0.3% |

5

Formulation 2

| | |
|--|---------------------|
| pH | 4.8 |
| Sodium phytate | 0.7% (0.5% phytate) |
| Almond oil | 4% |
| 10 Isopropyl myristate | 3.8% |
| Stearic acid | 1% |
| Lactic acid | 1.2% |
| Ethyl linoleate | 3.5% |
| Glyceril stearate | 3% |
| 15 Propyl paraben | 0.1% |
| Cetearil alcohol | 3% |
| Controx VP (lecithin, tocopherol, ascorbitol palmitate, hydrogenated citrate of palm glycerides) | 0.025% |
| 20 Water | 73.8% |
| T.E.A. | 0.1% |
| Allantoin | 0.1% |
| Glycerine | 4.875% |
| Methyl paraben | 0.2% |
| 25 Imidazolidinyl urea | 0.3% |
| <i>Aloe barbadensis</i> | 0.3% |

Formulation 3

| | |
|---------------------|---------------------|
| pH | 4 |
| 30 Sodium phytate | 2.5% (1.7% phytate) |
| Almond oil | 4.5% |
| Isopropyl myristate | 3.3% |
| Stearic acid | 1.5% |
| Lactic acid | 2% |
| 35 Ethyl linoleate | 2% |

| | | |
|----|--|--------|
| | Glyceril stearate | 4.5% |
| | Propyl paraben | 0.1% |
| | Cetearil alcohol | 3% |
| 5 | Controx VP (lecithin, tocopherol, ascorbitol palmitate, hydrogenated citrate of palm glycerides) | 0.025% |
| | Water | 70.72% |
| | T.E.A. | 0.1% |
| | Allantoin | 0.1% |
| 10 | Glycerine | 4.875% |
| | Methyl paraben | 0.2% |
| | Imidazolidinyl urea | 0.3% |
| | Essence | 0.3% |

15

Example 2:

14 male Wistar rats weighing 275-300 g (from Harlan Iberica s.l., Barcelona, Spain) were acclimatised for 7 days in our animals facility, whose temperature and humidity conditions were 21 ± 1 °C and $60 \pm 5\%$ respectively, and with light-darkness cycles of 12:12 hours. The rats were housed in Plexiglas cages, with two animals per cage, and were lived on meals and drink *ad libitum*.

Following the acclimatisation period, the animals were divided randomly into two groups, one of 8 (control group) and 6 (treated group) rats, respectively, and both groups were supplied diet 4068.02 (HopeFarms BV, Woerden, The Netherlands), a purified synthetic diet entirely lacking in phytate. Moreover, each rat of the control group had 1 g of a standard base cream (including no phytate) applied twice a day, while the treated group had the same amount of cream applied with the same frequency but with a phytate supplement, in the form of sodium salt,

at 2% (corresponding to formulation no. 1). The pH of both creams was 4-4.5. This treatment was continued for 21 days.

At the end of this period, the formation of 5 hydroxiapatite (calcium phosphate) plates was induced by subcutaneous injection of 200 μ l of KMnO_4 (potassium permanganate) at 0.1% into one of the sides of the interscapular region.

KMnO_4 is a powerful antioxidant and causes local 10 cellular necrosis at the site into which it is injected, thus leaving organic material which can act as a heterogeneous nucleant for the development of hydroxiapatite plates. These plates were left to grow for a period of 10 days and left inserted under the 15 subcutaneous tissue layer, possibly invading part of the dermis, and were clearly visible for excision once the study had been concluded.

Finally, the animals were anaesthetised with pentobarbital (50 mg kg^{-1} , i.p.) and the plates were 20 removed, dried and weighed.

The results obtained, shown in Figures 1 and 1a, show that the rats submitted to a phytate-poor diet generate large subepithelial plates of hydroxiapatite, while if the rats were submitted to daily application of a 25 moisturising cream with phytate (2%), the development of the corresponding calcified plates was significantly reduced.

The procedures used in this experiment were carried out in accordance with Directive 86/609/EEC 30 relating to the protection of animals used for experimental and scientific purposes, and official permission was requested from the ethics committee of Illes Balears University to carry out the experiment.

CLAIMS

1. Composition including myo-inositol hexaphosphate in a form adapted to topical administration
5 for use in the treatment or prevention of a disease associated with the development of heterogeneous nucleants in a soft tissue.

2. Composition including myo-inositol hexaphosphate according to Claim 1 for use in the
10 treatment of a disease associated with the development of calcifications in a soft tissue.

3. Composition including myo-inositol hexaphosphate according to any of the preceding claims, in which said soft tissue is a subepithelial tissue.

15 4. Composition including myo-inositol hexaphosphate according to Claim 1 and/or 2, in which said soft tissue is a renal tissue.

5. Composition including myo-inositol hexaphosphate according to Claim 1 and/or 2, in which said
20 soft tissue is a pulmonary tissue.

6. Composition including myo-inositol hexaphosphate according to Claim 1 and/or 2, in which said soft tissue is a cerebral tissue.

7. Composition including myo-inositol hexaphosphate according to Claim 1 and/or 2, in which said
25 soft tissue is the wall of a blood vessel.

8. Use of a composition according to any of Claims 1 to 5 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease associated with the development of
30 heterogeneous nucleants in a soft tissue.

9. Use according to Claim 8, in which said disease consists on a subepithelial dystrophic calcification.

10. Use according to Claim 8, in which said disease consists on an arterial calcification.

11. Use according to Claim 8, in which said disease consists on a renal calcification.

12. Use according to Claim 8, in which said disease consists on a cerebral calcification.

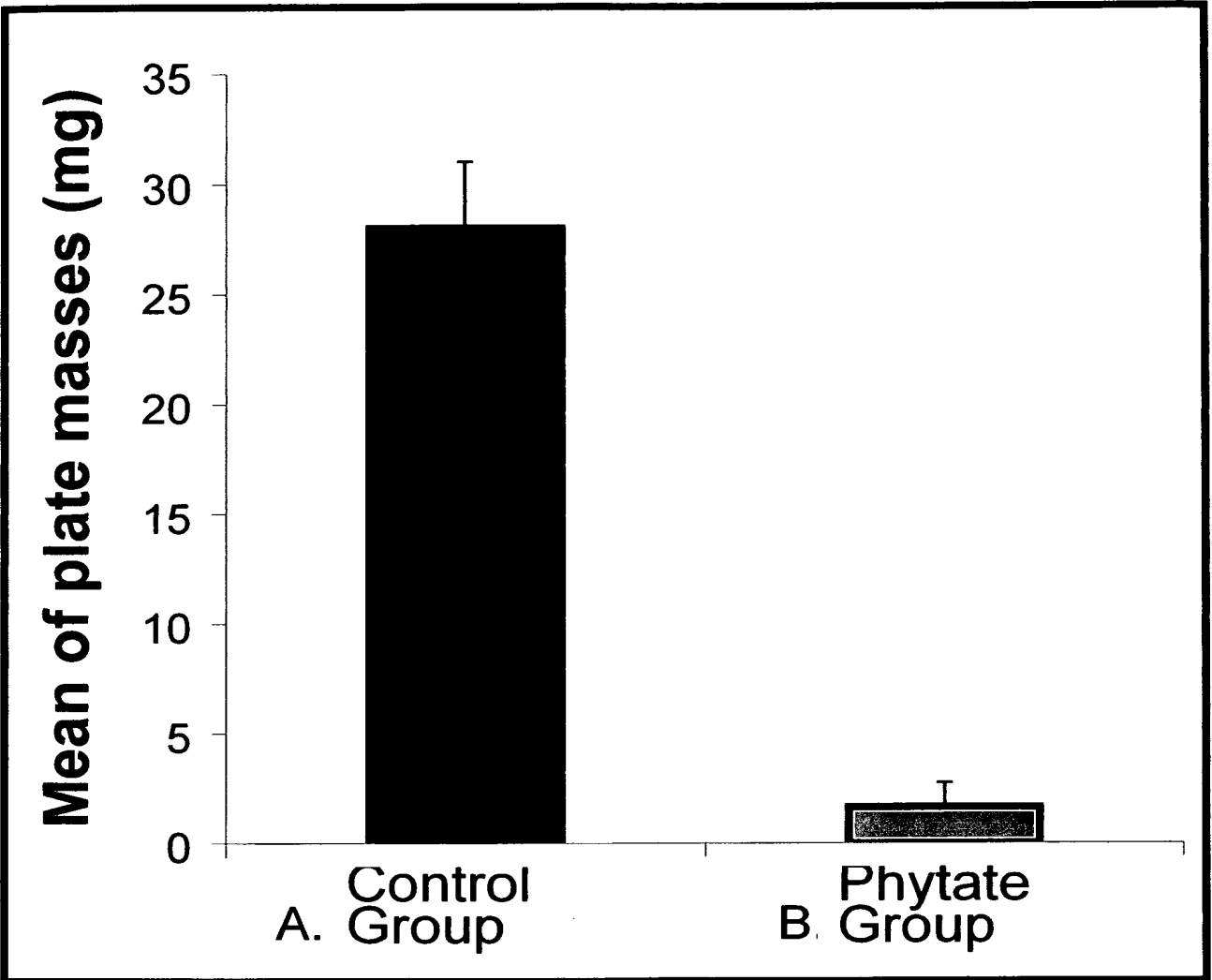
5 13. Use according to Claim 8, in which said disease consists on a pulmonary calcification.

ABSTRACT

The invention relates to a composition that includes myo-inositol hexaphosphate in a form adapted to 5 topical administration for utilisation in the treatment or prevention of a disease associated with the development of heterogeneous nucleants in a soft tissue.

Said composition can be used for manufacturing a drug for the treatment of a disease associated with the development 10 of heterogeneous nucleants in a soft tissue

FIGURE 1



25

30

FIGURE 1a

